

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE

352

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Michel GOULLIEUX

Né le 21 Janvier 1912, à Flers (Somme)

CONTRIBUTION
à l'ÉTUDE DE L'ÉCLAMPSIE
ET DES
ÉTATS PRÉÉCLAMPTIQUES

Leur traitement par le venin de Cobra

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur

AMIENS

IMPRIMERIE NOUVELLE

28-30, Rue des Vergeaux

1938

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉCLAMPSIE
ET
DES ÉTATS PRÉÉCLAMPTIQUES

Leur traitement par le venin de Cobra



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554634_0004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Michel GOULLIEUX

Né le 21 Janvier 1912, à Flers (Somme)

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE DE L'ÉCLAMPSIE ET DES ÉTATS PRÉÉCLAMPTIQUES

Leur traitement par le venin de Cobra

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur

AMIENS

IMPRIMERIE NOUVELLE

28-30, Rue des Vergeaux

1938

I. PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicaale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) ..	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES....	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) ..	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ...	Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS .	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. - AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. - AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. - CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR POULAIN

Professeur à l'Ecole de Médecine d'Amiens

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a aidé de ses conseils.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde reconnaissance.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX D'AMIENS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉCLAMPSIE ET DES ÉTATS PRÉÉCLAMPTIQUES

Leur traitement par le venin de Cobra

INTRODUCTION

Nous ne traiterons pas dans ce travail de la pathogénie de l'éclampsie puerpérale. Cette question a été bien souvent étudiée, mais semble-t-il avec un esprit « uniciste », si nous osons nous exprimer ainsi. Les phénomènes éclamptiques sont attribués par les uns à la lésion d'un organe bien déterminé, par les autres à une intoxication, elle aussi bien déterminée.

Il ne nous paraît pas possible d'adopter l'une ou l'autre de ces théories. Un fait est certain : les manifestations cliniques de l'éclampsie sont toujours à peu près identiques à elles-mêmes. Ne pourrait-on admettre que ces symptômes sont la traduction de syndrômes bien différents, en un mot qu'il n'y a pas une éclampsie mais des éclampsies ? Chaque malade, pour aboutir à ce terme final, la crise éclamptique, doit-elle obligatoirement parcourir le même chemin, hépatique, rénal, intestinal, placentaire ou pancréatique ?

L'étude pratique de la pathologie ne nous montre pas des maladies, mais des malades. Il semble bien que dans

l'éclampsie comme partout ailleurs, l'étude du malade domine toute autre considération. La pathogénie de l'éclampsie ne sera pas unique, mais variera suivant le terrain que trouveront pour évoluer les diverses causes d'intoxication. En conséquence, la thérapeutique de l'éclampsie devant être avant tout une thérapeutique préventive, il faudra s'attacher à déterminer pour chaque femme le terrain exact qu'elle constitue. Il faudra rechercher s'il n'existe pas un point faible, une faille, qui, négligée, conduirait à la crise. Enfin, si cette faiblesse existe, il faudra, après l'avoir reconnue, y porter un remède efficace.

Or, il est certain que trop souvent le médecin, quand il a recherché en vain l'albumine dans les urines de sa cliente, ne pousse pas plus loin ses investigations et se juge à l'abri de toute surprise désagréable. Une analyse tous les mois, puis tous les 15 jours, puis tous les 8 jours : « Pas d'albumine : tout va bien ». C'est là une formule fausse et dangereuse. La recherche de l'albumine, seule question posée à l'organisme de la femme enceinte, cela ne se justifierait que si l'origine rénale de l'éclampsie était démontrée à tous coups. Il est loin d'en être ainsi. En admettant que l'absence d'albumine dans les urines donne la certitude de l'intégrité des reins — ce qui est faux — il y a d'autres pathogénies possibles et l'intoxication peut envahir l'organisme en passant par d'autres portes. Il faut donc chercher ailleurs.

Nous insisterons dans ce travail sur deux signes d'intoxication gravidique, deux signes prémonitoires de l'éclampsie : l'hypertension artérielle et l'augmentation du taux normal des polypeptides du sang, surtout quand

elle est accompagnée de l'abaissement du taux de l'urée. Nous verrons que ces symptômes, s'ils traduisent l'intoxication de l'organisme, sont aussi par eux-mêmes un danger auquel il faut parer. Nous étudierons donc en même temps que celui de l'éclampsie déclarée, leur traitement par un médicament qui jusqu'ici avait été employé surtout pour soulager les algies des cancéreux et dont des expériences récentes ont mis en lumière les propriétés vaso dilatatrices et polypeptidolytiques : nous voulons parler du venin de cobra.

Dans une première partie nous étudierons rapidement l'hypertension artérielle dans les états éclamptiques et prééclamptiques, et les traitements jusqu'ici dirigés contre elle.

Dans une deuxième partie nous nous étendrons un peu plus longuement sur l'hyperpolypeptidémie à la fois signe et cause d'intoxication gravidique. Nous verrons en particulier la signification de l'augmentation du taux des polypeptides du sang quand elle s'accompagne d'une élévation parallèle du taux de l'urée sanguine, ou quand au contraire elle correspond à une baisse de l'urémie.

Dans une troisième partie, nous étudierons le venin de cobra que nous avons employé pour traiter l'hypertension et l'hyperpolypeptidémie, associées ou non. Nous rappellerons les preuves expérimentales de son action et nous montrerons les résultats obtenus dans le traitement de l'hypertension et de l'hyperpolypeptidémie, aussi bien comme symptômes isolés qu'au cours de la crise éclamptique.

Nous donnerons enfin nos conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'importance de ce signe prémonitoire de l'éclampsie a été mise en valeur depuis longtemps. Vaquez et Nobecourt, Pachon et Fabre, Queirel, Pouget, etc., ont attiré sur lui à diverses reprises l'attention des praticiens. Le professeur Vaquez, en 1906, disait que les femmes non albuminuriques « mais qui le deviendront au moment des accès éclamptiques — ont déjà une tension très élevée, sont en instance d'éclampsie ». En 1931, dans son ouvrage « Maladies du cœur », il écrivait ces lignes : « L'hypertension est le syndrome majeur qui domine tous les autres et nous ne devons pas craindre de dire que le meilleur moyen de prévenir ou de guérir l'éclampsie est d'empêcher la tension artérielle de s'élever ou de la ramener à la normale quand elle est trop haute ». Dans l'introduction de cet ouvrage, notre maître, le Professeur Poulain, nous faisait à nouveau souligner la nécessité absolue de sa recherche chez toute femme enceinte. Et voici les conclusions, concernant l'hypertension artérielle, que donne M. Leiba Rachstein dans sa thèse : « Contribution à l'étude des prodromes de l'éclampsie convulsive de la gestation et de la puerpéralité », — thèse appuyée sur une statistique de la Clinique Baudelocque : « L'hypertension artérielle est le prodrome le plus constant et le plus important de l'éclampsie convulsive. Elle peut exister

seule, en l'absence des autres prodromes, même de l'albuminurie. La mesure de la tension artérielle doit être faite chez toute femme enceinte au même titre que la recherche de l'albuminurie ».

Il faut donc rechercher la tension artérielle. Comment interpréter les chiffres obtenus ? A quelle cause les attribuer ? Et — en conséquence — quelle thérapeutique instituer ? Tel va être notre plan.

I. - VALEURS NORMALES ET PATHOLOGIQUES DE LA T. A. CHEZ LA FEMME ENCEINTE

« Au cours de la gestation normale, la tension est normale », c'est-à-dire que la maxima varie de 11 à 14 avec l'appareil de Vaquez, de 12 à 15 avec l'appareil de Pachon, de 10 à 12 1/2 par la méthode palpatoire de Riva-Rocci. Cette tension peut cependant varier de 1 à 2 cm. de Hg sans que ces variations puissent être considérées comme pathologiques. Pendant le travail, la T. A. s'élève de plus en plus à partir de la dilatation pour atteindre parfois 18 ou 19 au Pachon au moment de l'expulsion. Elle augmente au moment des contractions utérines pour redevenir normale aux périodes de repos. Enfin, après la délivrance, la tension redevient normale en 4 ou 5 jours au plus.

Donc, une tension qui s'élève au-dessus de ces chiffres est une tension pathologique. Le Lorier, qui a étudié ces questions par la méthode de Riva Rocci — méthode qui donne des chiffres inférieurs à ceux du Pachon ou du Vaquez — écrit :

« L'hypertension d'alarme est souvent la première et

la seule manifestation de la toxémie commençante, l'albuminurie ne se manifestant qu'après elle ou même pas du tout.

La zone d'alarme de l'hypertension commence à 13 et finit à 15. Au delà de 15 commence la zone dangereuse ».

Pour Vaquez, toute tension atteignant ou dépassant 18 (avec l'appareil de Vaquez) est pathologique avec ou sans albuminurie. C'est à ce moment véritablement un signe prémonitoire de l'éclampsie, dont la valeur est encore renforcée si la T. A. est non seulement élevée mais instable. Pour Zangemeister, l'instabilité de la maxima est un signe pathognomonique de l'état prééclamptique. Le chiffre de la T. A. varie brusquement, tantôt montant, tantôt descendant en quelques jours ou même en quelques heures. D'où nécessité non seulement de prendre la T. A., mais de la prendre plusieurs fois, pendant plusieurs jours de suite, ou même dans la même journée pour peu que la femme présente d'autres prodromes.

II. - PATHOGÉNIE DE CETTE HYPERTENSION

A ce point de vue on peut diviser les hypertendues de la grossesse en deux classes :

- Hypertendues rénales.
- Hypertendues vasculaires.

a) *Hypertendues rénales*

Elles peuvent réaliser toutes les formes des néphrites chroniques :

— Hypertensive pure, où on ne trouvera, à côté de l'hypertension qu'un chiffre d'urée anormalement élevé.

— Néphrite albuminurique.

— Néphrite hydropigène,

et les combinaisons de ces différents syndrômes.

Dans ces cas, l'hypertension peut être causée directement par les lésions rénales — surtout si celles-ci existaient avant la grossesse. Le filtre fonctionnant mal, la pression s'élève en amont. Il ne faut pas oublier cependant que, même dans ces hypertensions par néphrite, les causes que nous allons envisager dans la seconde catégorie d'hypertendues jouent également. Même dans ces cas, les artères sont sous la dépendance du système nerveux et soumises à son action.

b) *Hypertendues vasculaires*

Dans cette classe peuvent être rangées les femmes chez qui on ne trouve ni albumine, ni taux d'urée élevé, ni aucun signe d'affection pouvant expliquer cette hypertension. Il faut donc admettre l'existence d'un excès de tonus des parois des vaisseaux, d'un spasme vasculaire. A l'appui de cette hypothèse vient ce fait que la pression artérielle est sujette à des variations brusques. Tandis que chez les rénales — compte tenu de la possibilité d'un spasme surajouté — la T. A. a une tendance à s'élever progressivement, chez ces hypertendues vasculaires elle procède par variations brusques. Ces sautes de tension peuvent se produire sous l'influence de toute cause pouvant agir sur le système nerveux vasculaire : fatigue, refroidissement, émotion, etc... M. le Professeur Jeannin fait jouer un

grand rôle au refroidissement brusque pour expliquer la pathogénie de cette hypertension. Ce refroidissement a pour effet immédiat une vasoconstriction générale entraînant une poussée hypertensive — et ce phénomène est d'autant plus marqué que la masse sanguine de la femme enceinte est considérablement accrue.

L'importance de ces spasmes vasculaires est telle que pour certains auteurs ils sont la cause même de l'albuminurie et des crises convulsives.

Volhard écrit en effet :

« Il n'y a pas de doute, en effet, que l'hypertension sanguine qui accompagne la nephrose de la grossesse, ne dépend pas de l'état des reins, mais de l'angiospasme, lequel est la cause principale de l'albuminurie, de l'oligurie et des processus dégénératifs des différents organes. »

Stroganoff, de son côté, écrit :

« La réalité des spasmes est confirmée par une série de faits cliniques :

a) les convulsions généralisées, la perte de conscience, peuvent être expliquées par le spasme des vaisseaux du cerveau. Ces spasmes vasculaires expliqueraient également :

b) les lésions des reins : on observe assez fréquemment, avant l'éclampsie, une urine peu modifiée, presque normale. Après une ou deux crises de convulsions, l'urine subit en général des changements pathologiques prononcés :

— la quantité des urines diminue ;

— il apparaît beaucoup d'albumine, des cylindres hyalins et granuleux, des hématies.

Après la cessation des attaques, même si la grossesse continue, l'urine s'améliore en quantité et en qualité,

devient presque normale pendant un ou deux jours ou même quelquefois plusieurs heures (ce qui s'observe surtout durant le traitement d'après la méthode prophylactique).

Seulement, en cas de maladie invétérée des reins, elle reste anormale.

Ces changements brusques ne peuvent être mieux expliqués que par le spasme vasculaire.

c) L'hypertension sanguine peut avoir aussi la même origine. »

Le spasme vasculaire, produisant une poussée d'hypertension, semble donc, dans certains cas tout au moins, être la cause déclenchante non seulement de l'albuminurie, mais même de la crise.

Mais quelle est la cause de ce spasme vasculaire ? Nous avons noté, avec M. le Professeur Jeannin, l'importance du refroidissement pour expliquer les poussées brutales d'hypertension. On peut admettre que les toxines de l'intoxication gravidique — qu'elles viennent de l'insuffisance hépatique comme les polypeptides ou quelles reconnaissent une autre origine — en soient la cause première. Elles peuvent, en s'accumulant dans l'organisme, finir par irriter les centres nerveux et déclencher ce spasme qui serait la cause directe des accidents convulsifs — phénomènes paroxystiques survenant sur un terrain déjà hypertendu dans la plupart des cas. Nous serions, pour notre part, assez enclin à admettre le cycle étiologique que Guy Boënnec décrit dans sa thèse « Contributions à l'étude de la Pathogénie et du traitement de l'Eclampsie » :

« Intoxication gravidique (cause prédisposante ou préparante) engendre :

Lésion nerveuse centrale (cause déclenchante ou relai)
qui entraîne

Accidents convulsifs. »

L'observation III que nous citons à la fin de cet ouvrage en est une belle illustration. Cette femme présentait une forte hyperpolypeptidémie avec baisse du taux de l'urée, indice d'insuffisance hépatique. Il est permis de penser que ces polypeptides, corps toxiques, ont peu à peu causé dans les centres nerveux des lésions irritatives telles que le spasme vasculaire se déclenche : TA = 23 — 12, d'où crise convulsive et forte albuminurie avec oligurie, alors que jusqu'ici les urines avaient toujours été normales.

D'autres observations ne cadrent pas aussi bien avec cette théorie — ou tout au moins n'admettent pas l'hyperpolypeptidémie comme cause d'intoxication. Ainsi, notre observation II : la malade traitée depuis deux mois pour hypertension sans albuminurie a, par litre de sérum, 0 g. 10 d'urée et 0 g. 014 de polypeptides.

Quoi qu'il en soit, le rôle du spasme vasculaire dans l'hypertension des femmes enceintes est bien démontré. Chez ces femmes en état de spasme chronique, pour ainsi dire, soumises à des poussées spasmodiques paroxystiques, on conçoit le danger supplémentaire que peuvent représenter les à-coups tensionnels de l'accouchement et, en particulier de l'expulsion. D'où la nécessité d'un traitement efficace de l'hypertension et surtout du spasme artériel.

III. - THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION

Nous distinguerons les moyens qui s'adressent à la masse sanguine et ceux qui s'attaquent à l'élément nerveux, au spasme.

I. - *Thérapeutiques ayant pour but la diminution de la masse sanguine*

a) *Les purgatifs.*

Ces moyens de dérivation sont des moyens secondaires, préventifs, hygiéniques plutôt que réellement thérapeutiques, — et en tous cas, insuffisants en cas d'urgence.

b) *Le régime.*

C'est une thérapeutique préventive qu'il ne faut pas négliger, surtout chez les albuminuriques. Néanmoins, il présente certains inconvénients. A la longue, il est débilisant, et, dans bien des milieux, la femme, qui est obligée de fournir un travail parfois assez dur jusqu'au dernier mois de sa grossesse, ne s'en accommode que difficilement. Et puis, il est insuffisant dans tous les cas où l'hypertension existe à l'état pur, sans albuminurie et est due à un état spasmodique des vaisseaux.

c) *La saignée.*

C'est là un moyen héroïque, une vraie thérapeutique d'urgence. Mais pour être efficace, elle doit être suffisamment abondante. Ce n'est pas 200 ou 300 grammes de sang qu'il faut prélever, mais 500, 700, parfois 1.000 grammes. Cette masse de sang soustraite de l'organisme fait baisser la T.A., en même temps qu'elle élimine une notable quantité de produits toxiques. On peut cependant lui adresser deux grosses critiques.

Tout d'abord, si, dans une crise d'éclampsie de la grossesse, loin de tout travail, il n'est pas dangereux de soustraire une pareille quantité de sang, il n'en est pas de même quand le travail est commencé. Qui peut prédire que l'accouchement et la délivrance se passeront sans hémorragie ? Et s'il y a une hémorragie, même légère, comment la supportera-t-elle, cette femme qui vient de perdre un demi ou parfois un litre de sang ?

A côté de ce danger possible, il existe une autre critique. C'est que, dans certains cas, la saignée, quoiqu'abondante, semble n'avoir aucun effet sur l'hypertension. Tout au moins, son action est-elle insuffisante. Ainsi, dans notre observation IV, la malade, après une saignée de 600 grammes, avait une T.A. de 23—10. Dans des cas semblables, il apparaît que la thérapeutique doive, avant tout, s'adresser au spasme vasculaire et ne pas se limiter à la saignée.

2. - *Thérapeutique antispasmodique*

1) *Calmants.*

— Le chloroforme,

— le sulfate de magnésie, utilisé, en Italie, en injections intra-musculaires et intra-veineuses, agit sur le système nerveux en l'inhibant et produit ainsi un abaissement de la T.A.,

— Le chloral associé à la morphine (méthode de Stroganoff). Ces deux médicaments agissent de concert pour calmer l'état spasmodique des vaisseaux,

— Le somnifène, en injections intra-veineuses de 2 à 5 cc.,

— Le pernocton, employé, en Allemagne, par voie intra-veineuse ou intra-musculaire.

2) *Les hypotenseurs.*

— Le veratrum viride, utilisé en Amérique,

— La trinitrine,

— Le nitrite d'amyle,

— Les nitrites alcalins,

— L'iodure de K, en injections intra-veineuses de 5 à 6 grammes,

— L'acecoline. Elle a été utilisée par le professeur Alberto Sirven de Bustamente, pour combattre le spasme vasculaire, cause, à ses yeux, de l'hypertension. Il l'emploie à la dose de 0 g. 30 à 0 g. 80 *pro die*, avec de bons résultats,

— La pilocarpine, utilisée à la dose de 0 g. 01 à 0 g. 04 ; elle provoque, en même temps qu'une forte sudation, une vasodilatation qui amène une baisse de la tension.

3) *Le venin de cobra.*

Nous verrons, dans la troisième partie de cet ouvrage, l'action du venin, sa posologie, son mode d'administration. Disons dès maintenant qu'il a une double action :

— antispasmodique et ainsi directement hypotensive.

— polypeptidolytique et donc, dans la mesure où les polypeptides sont à l'origine du spasme, indirectement hypotensive.

De ce bref résumé, il ressort donc que l'hypertension est, non seulement un signe prémonitoire incomparable de l'éclampsie, mais qu'elle est la traduction clinique d'un état spasmodique des vaisseaux, qui constitue le vrai danger. C'est contre ce spasme vasculaire qu'il faudra agir, si nous voulons voir diminuer la T.A. et surtout s'écarter la menace de la crise convulsive.

DEUXIÈME PARTIE

L'HYPERPOLYPEPTIDEMIE

I. - GÉNÉRALITÉS SUR LES POLYPEPTIDES

a) *Définition.*

Par le fait même de la vie, les albumines de l'organisme subissent une perpétuelle destruction. Cette usure continue est compensée par l'alimentation qui apporte régulièrement des albumines en quantités plus que suffisantes. Mais ce sont là des albumines étrangères qui sont absolument inutilisables sous la forme où elles sont consommées. Ces monuments solides et complexes doivent être désagré-gés en corps, que l'organisme pourra employer à la réparation et à l'entretien de ses propres édifices protéiques.

C'est là le travail de la digestion. Les sucs digestifs s'attaquent à ces masses protéiques complexes, à poids moléculaire élevé, et les transforment en corps de plus en plus simples, à poids moléculaires de plus en plus bas. Ce sont, par ordre de simplification, les albumoses, les peptones, les polypeptides, les acides aminés. Les acides aminés sont l'aboutissement de cette désagrégation. Ce sont des molécules azotées, à poids moléculaire bas dont les multiples assemblages et combinaisons constituent toute albumine. Tout corps protidique pourrait donc être appelé un poly-

peptide. On réserve toutefois ce terme à des composés ne contenant que quelques acides aminés, de 2 à 15, suivant les définitions.

Les polypeptides sont donc des corps protidiques assez simples, formés de 2 à 15 acides aminés et constituant l'avant-dernier terme de la digestion des albumines. Comme les acides aminés sont seuls utilisables et non toxiques, les polypeptides pourront donc provoquer, s'ils passent dans l'organisme en quantités suffisantes avant d'avoir été transformés, des accidents d'intolérance et d'intoxication.

b) *Polypeptidémie normale.*

Nous disons bien : s'ils passent en quantités suffisantes, car il existe une polypeptidémie normale, physiologique, qui n'entraîne aucun trouble. Le taux normal des polypeptides sanguins varie suivant les auteurs et surtout suivant les techniques employées. Nous décrirons tout à l'heure deux des principales méthodes de dosage des polypeptides. Mais comme les résultats que nous citons dans nos observations ont été obtenus par la méthode de l'index tyrosine, nous dirons que le taux normal des polypeptides du sang, dosé par ce procédé, est de 20 à 25 mgr. par litre de sérum.

D'où viennent ces polypeptides ? On leur reconnaît deux origines :

1°) une origine endogène ou autogène.

Ce sont les polypeptides qui proviennent de la mort et de la désagrégation des éléments tissulaires de l'organisme. Les cellules vieilles et usées meurent et leurs albumines, sous l'influence de ferments protéolytiques, commen-

cent aussitôt à se désagréger. Les polypeptides qui en résultent passent dans la circulation générale et c'est là une des sources de la polypeptidémie normale.

2°) une origine exogène ou hétérogène.

Ce sont les polypeptides provenant de la digestion des matières albuminoïdes fournies par l'alimentation. Ils passent — pour une faible part — dans les veines intestinales, de là gagnent la veine porte qui les conduit au foie. Mais ils ne vont pas plus loin. Le foie les arrête, et, normalement, après un repas n'apportant pas d'albumines en quantités massives, le sang des veines sus-hépatiques ne contient pas de polypeptides.

La polypeptidémie normale, c'est-à-dire le taux des polypeptides existant dans la circulation générale, a donc pour seule source les polypeptides provenant de la destruction des tissus.

Que deviennent ces polypeptides ? Trois organes vont se charger d'eux.

1°) Ils sont transformés par le poumon en acides aminés non toxiques. Ceci a été démontré par les expériences de Léon Binet et Burstein.

2°) Ils sont éliminés en nature par le rein. Les mêmes méthodes de dosage appliquées à l'urine montrent une polypeptidurie normale de 7 mgr. par litre, en moyenne.

3°) Ils sont transformés par le foie en urée. Cette fonction uréopoiétique du foie, fonction très importante, puisqu'elle barre l'accès des centres vitaux à des produits toxiques, va donc pouvoir être contrôlée par l'étude du taux des polypeptides dans le sang.

La polypeptidémie dépendra donc de deux ordres de facteurs :

— d'une part, de l'apport en polypeptides, que ceux-ci proviennent de l'alimentation ou de la destruction tissulaire,

— d'autre part, de l'état des organes chargés de leur élimination ou de leur transformation, c'est-à-dire surtout du foie et des reins.

Ayant ainsi éclairci rapidement les origines et les destinées des polypeptides normaux de l'organisme, nous voudrions, avant de passer à l'étude de l'hyperpolypeptidémie pathologique, donner un aperçu de deux des principales méthodes de dosage des polypeptides.

II. — MÉTHODES DE DOSAGE

Ces deux méthodes, celle de Cristol et Puech, employée par Noël Fiessinger, et celle de Goiffon et Spaey, sont basées sur le même principe : la double défécation.

On traite d'abord le sérum par un réactif fort (acide phosphotungstique) qui précipite toutes les protides, y compris les polypeptides. Puis, sur une autre prise, de quantité égale, on fait agir un réactif faible (acide trichloracétique) qui précipite seulement les albumines complexes. Jusqu'ici, pas de différence notable entre les deux méthodes. Mais à partir de ce moment, on peut, soit rechercher la différence en azote entre les 2 filtrats, soit évaluer cette différence en tyrosine. Cette différence représente les polypeptides, absents du filtrat n° 2.

Cristol et Puech — c'est la méthode du double azote

— dosent l'azote des deux filtrats au micro Kjeldahl avec l'appareil de Parnas et Warner, et traduisent ainsi les polypeptides en azote.

Goiffon et Spaey, partant de ce fait que les substances albuminoïdes et, entre autres, les albumines sériques et tissulaires, contiennent toujours un ou plusieurs noyaux tyrosiniques, mesurent la quantité de ces noyaux contenue dans le premier filtrat et absente du second. Le filtrat, traité par le réactif des phénols, puis par une solution de carbonate de soude, donne une coloration bleue. On compare au colorimètre de Dubosc avec la coloration donnée par une solution titrée de tyrosine traitée auparavant comme les filtrats. La différence entre les filtrats 1 et 2 donne la valeur des polypeptides exprimés ainsi en tyrosine.

Ces deux méthodes prêtent à la critique. On peut, en particulier, leur reprocher de ne jamais pouvoir faire sûrement la séparation entre polypeptides et albumines complexes. Mais, malgré leur imprécision, les résultats obtenus suffisent pour pouvoir être utilement étudiés en pratique.

III. - HYPERPOLYPEPTIDÉMIE

Nous avons vu tout à l'heure que le taux normal de la polypeptidémie pouvait être augmenté de deux manières différentes :

soit par un accroissement de l'apport polypeptidique,
soit par un mauvais fonctionnement des organes chargés d'évacuer ou de détruire ces produits toxiques.

Ces deux causes peuvent agir isolément, surtout au début du processus pathologique. Il semble que le plus souvent, à la longue, leurs actions s'intriquent.

L'hyperpolypeptidémie, par augmentation de l'apport des polypeptides se rencontre à l'état pur pour ainsi dire dans les maladies chirurgicales.

L'hyperpolypeptidémie médicale relève de la seconde cause, c'est-à-dire de l'insuffisance des émonctoires.

L'hyperpolypeptidémie des états éclamptiques et pré-éclamptiques qui nous intéresse plus spécialement dans cet ouvrage, reconnaît la même cause, dans l'immense majorité des cas, quoiqu'il ne soit pas impossible d'admettre que parfois la première cause puisse entrer en jeu. Avant de l'étudier plus à fond, nous allons tenter d'éclaircir le mécanisme de l'hyperpolypeptidémie en l'étudiant rapidement dans les cas chirurgicaux et médicaux purs.

a) *Hyperpolypeptidémie des maladies chirurgicales.*

C'est une hyperpolypeptidémie par accroissement de l'apport polypeptidique. On la rencontre dans quatre grands syndrômes : la maladie post-opératoire, — les brûlures étendues, — le shock des grands traumatismes tissulaires, — la maladie des rayons X. Elle reconnaît comme cause la mort des cellules et la résorption des polypeptides résultant de la désagrégation de leurs albumines, soit au niveau de la plaie opératoire, soit dans les tissus brûlés ou contus, soit enfin dans les tissus néoplasiques tués par les rayons X. Ces différents centres de nécrose des tissus et de digestion des albumines, apparus brusquement sur un point quelconque de l'organisme vont déverser dans le sang des quantités inaccoutumées de corps toxiques et en particulier de polypeptides. Qu'on nous permette, à cette occasion, de rappeler l'observation de Quénu, voyant arriver pendant la dernière guerre, dans la formation sanitaire où il opérait,

un blessé en pleine connaissance, porteur d'un garrot à la racine de la cuisse. Ce blessé présentait un gros délabrement des masses musculaires crurales mais sans lésions vasculaires nécessitant le maintien d'un garrot, toujours dangereux. On décida de l'opérer de suite et on commença par lui enlever le garrot. En quelques secondes, ce blessé en parfait état général, présenta tous les signes du shock traumatique le plus grave. Ce phénomène fut expliqué par Quénu qui l'attribua à une résorption massive des corps toxiques — nous pourrions dire aujourd'hui des polypeptides — qui s'étaient développés au niveau des tissus broyés et qui avaient été tenus jusqu'alors à l'écart de la circulation, — et donc des centres nerveux — par le garrot.

Dans cette observation l'afflux des polypeptides avait été si massif et si brutal qu'aucun barrage n'avait pu fonctionner. Dans les cas courants, les polypeptides — au lieu de s'accumuler derrière une digue qui se rompt tout à coup, passent peu à peu dans le sang — assez rapidement cependant puisqu'on a constaté l'hyperpolypeptidémie une heure après l'opération. Leur invasion est progressive. Les organes de défense — le rein et le foie — vont pouvoir jouer. Comment ?

Les polypeptides seront éliminés en quantités plus fortes par les reins. Mais l'hyperpolypeptidurie ne sera pas très marquée. Le rein n'est pas fait pour évacuer des polypeptides. Par contre, on notera une forte augmentation de l'élimination de l'urée, mais un peu plus tard.

Les polypeptides, corps toxiques, vont surtout être arrêtés par le foie. Mais le foie, en présence de cette invasion, ne va réagir que peu à peu. Tout se passe comme si

les cellules hépatiques se mobilisaient pour neutraliser l'envahisseur mais que leur système de défense ne pût être au point qu'au bout d'un certain laps de temps. Il y aura donc, dans les processus d'attaque et de défense de l'organisme, 3 périodes :

1^{re} période, correspondant à l'invasion des polypeptides et à la mobilisation hépatique. Elle se traduira, au point de vue qui nous occupe, par une augmentation du taux des polypeptides avec un taux d'urée à peu près normal.

2^e période, période d'équilibre. Le foie transforme les polypeptides en urée. Il est en bon état. Il fonctionne bien. Résultat : baisse de la polypeptidémie, augmentation considérable du taux de l'urée.

3^e période, terminale. Deux cas peuvent se présenter, ou bien l'apport des polypeptides diminue, — le travail du foie aussi. Le taux de l'urée baisse, parallèlement au taux des polypeptides. Ou bien, sous l'effet du surmenage auquel il est soumis, le foie cède. Le taux des polypeptides augmente alors que celui de l'urée reste stationnaire et bientôt diminue. C'est la mort fatale.

On voit donc le grand intérêt pronostique que peut avoir non pas l'étude isolée de l'azotémie, mais l'examen comparatif du taux de l'azotémie et de la polypeptidémie, du corps toxique et de son produit de transformation. « Dans de telles maladies l'azotémie n'est pas une azotémie rénale de rétention, elle est une azotémie hépatique qui montre, non la liberté plus ou moins grande du rein à éliminer l'urée, mais la puissance plus ou moins grande du foie à transformer en urée la masse des produits toxiques provenant de la dévitalisation des tissus, les polypeptides en particulier ».

b) *Hyperpolypeptidémie des maladies médicales.*

Connaissant ces notions sur l'hyperpolypeptidémie chirurgicale, étudions à présent l'hyperpolypeptidémie médicale. Ici encore, pas d'apport exogène. La seule voie d'entrée des polypeptides extérieurs est la voie intestinale. Or, la muqueuse intestinale à l'état normal, ne laisse passer que des quantités minimales de polypeptides, arrêtés aussitôt par le foie. Aucune des maladies de l'intestin ne va léser la muqueuse assez gravement et sur une étendue assez grande pour permettre le passage massif de polypeptides alimentaires. Dans un cas cependant ceci a été constaté, cas relevant plutôt de la chirurgie que de la médecine : l'occlusion intestinale aiguë. MM. Polonovski et Driessens ont noté en effet une forte hyperpolypeptidémie au cours du syndrome toxique accompagnant l'occlusion intestinale aiguë, correspondant à des lésions étendues et fort nettes de la muqueuse intestinale.

A part donc des cas très limités, l'hyperpolypeptidémie médicale est d'origine endogène. Elle n'est pas, comme l'hyperpolypeptidémie chirurgicale, relativement brutale et rapide. Elle s'installe progressivement et à bas bruit, traduisant non pas une fabrication plus intense mais une gêne de plus en plus grande dans la transformation et l'élimination. Il est donc évident que parmi les maladies médicales, celles qui touchent le foie et les reins vont se mettre au premier rang.

Les insuffisances hépatiques médicales vont s'accompagner d'une hyperpolypeptidémie résultant de l'impuissance du foie à transformer en urée les polypeptides, même s'ils lui arrivent en quantités normales. Cela ressort aussi bien

des observations cliniques que des expérimentations physiologiques de Noël Fiessinger. Celui-ci a montré que pour juger de l'insuffisance protéolytique du foie on pouvait étudier soit le taux absolu des polypeptides du sang soit l'indice de l'insuffisance de clivage, c'est-à-dire la valeur du rapport

N Polypeptidique

N total non protéique

qui est normalement de 0,20 à 0,25.

Cette hyperpolypeptidémie ou cette insuffisance de clivage traduit une atteinte profonde du foie. On ne la trouve pas dans les insuffisances hépatiques légères ou modérées, dans les ictères catarrhaux, dans les cirrhoses au début. Par contre elles deviennent très marquées dans toutes les affections lésant gravement le parenchyme hépatique, dans les ictères graves primitifs ou secondaires, à la phase terminale des cirrhoses, dans les hépatites toxiques. C'est donc beaucoup plus un élément de pronostic que de diagnostic. De toutes façons, pour Noël Fiessinger, les symptômes nerveux constatés dans tous les cas d'insuffisance hépatique grave, seraient dus à l'intoxication des cellules nerveuses par les polypeptides.

Les affections rénales pures retentissent moins sur le taux des polypeptides du sang. Dans les néphrites sans azotémie, la polypeptidémie est normale. Elle s'élève dans les néphrites chroniques urémigènes, souvent, mais non toujours, parallèlement au taux de l'urée. Dans les néphrites aiguës azotémiques elle atteint des chiffres considérables qui deviennent plus forts encore si à l'insuffisance rénale vient s'ajouter une insuffisance hépatique. Il a été observé,

au cours d'hépto-néphrites, des taux de 0 g. 940 par litre de sérum. Au dessus de 0 g. 300 l'issue fatale semble être une question d'heures. Dans les crises d'urémie, Cristol, Jeanbrau et Monnier ont noté une très forte augmentation des polypeptides, alors que, dans les heures qui suivent la crise, ils assistent à une baisse du taux des polypeptides parallèlement à une augmentation du taux de l'urée sanguine. Il serait possible d'expliquer ces phénomènes en considérant le foie comme surmené par l'accumulation progressive des polypeptides dans le sang, ceux-ci n'étant plus éliminés par le rein en quantités suffisantes. A un moment donné, le foie est débordé. Les polypeptides augmentent brusquement. La crise se produit — crise, notons-le en passant, caractérisée par des accidents nerveux graves précédant la torpeur et le coma terminal. Cette crise, abandonnée à elle-même, peut être fatale. La saignée massive qui soustrait de l'organisme une grosse quantité de toxiques, ou tout autre moyen thérapeutique agissant dans le même sens — nous verrons le rôle du venin de cobra en pathologie de la grossesse — aurait pour effet de débloquer le foie qui reprend alors sa fonction uréopoïétique et nous assistons à une augmentation du taux de l'urée parallèlement à une baisse de la polypeptidémie.

c) *L'hyperpolypeptidémie en pathologie de la grossesse.*

Sur ce point les auteurs ont des opinions tout à fait différentes. G. Legrand, étudiant la polypeptidémie de la grossesse par la méthode de Goiffon et Spaey (index tyrosine) trouve chez la femme enceinte une polypeptidémie à peu près normale : 21 mgrs par litre en moyenne. De

leur côté, E. Estienny et R. Jalibert ont employé pour la même étude la méthode de Cristol et Puech qui leur paraît beaucoup plus précise. Leurs chiffres, portant il est vrai sur un petit nombre d'observations, prouveraient qu'il existe chez la femme enceinte une hyperpolypeptidémie normale pendant les premiers mois, qui s'atténuerait vers la fin de la grossesse. La valeur moyenne serait, pour ces auteurs, de 45 mgrs par litre, diminuant pendant les derniers mois jusqu'à devenir parfois inférieure aux chiffres normaux. Cette hyperpolypeptidémie physiologique des premiers mois est due, d'après Estienny et Jalibert, à la mise en circulation dans l'organisme d'une énorme quantité de matières protéiques, matériaux nécessaires à l'accroissement de l'utérus. Cet organe passant en quelques mois de 50 gr. à 1.000 gr., exige un apport protéique considérable. A la fin de la grossesse, par contre, l'utérus ne grossit plus, il se distend seulement ; la polypeptidémie diminue.

Nous ne trancherons pas le différend. Nos observations ne portent que sur des femmes arrivées aux derniers mois de la grossesse et ces femmes étaient toutes des gestantes pathologiques. Mais de toutes façons les taux de polypeptides que nous avons observés, chez deux d'entre elles en particulier, étaient nettement au-dessus de la normale, même en prenant comme chiffre moyen les 45 mgr de Estienny et Jalibert. Ces cas d'hyperpolypeptidémie peuvent donc être considérés sans discussion comme pathologiques. Quelle en est la cause ?

Il semble bien que, s'il y a réellement une hyperpolypeptidémie normale de la grossesse, l'insuffisance hépatique est à l'origine de l'hyperpolypeptidémie pathologique.

L'insuffisance de la fonction protéolytique du foie, latente au début de la gestation comme cela se produit souvent, est aggravée par les diverses causes de surmenage du parenchyme hépatique et, dans l'hypothèse d'une hyperpolypeptidémie normale, par cette hyperpolypeptidémie même. C'est en définitive, non pas une hyperpolypeptidémie par excès d'apport — comme en chirurgie — mais une hyperpolypeptidémie par mauvais fonctionnement des organes d'épuration — comme en médecine.

Parmi nos observations, nous citons celle d'une hypertendue avec albuminurie. Cette femme fit des crises d'éclampsie au cours desquelles une prise de sang fut pratiquée qui montra une forte hyperazotémie mais une polypeptidémie normale. C'était une éclamptique rénale chez qui les troubles de l'élimination entraînaient une hyperazotémie de rétention sans aucun rapport avec une insuffisance hépatique.

Par contre, deux autres malades n'avaient jamais présenté d'albumine. Autant que cette absence d'albumine peut en être le signe, leurs reins étaient intacts. Cependant elles firent une crise d'éclampsie au cours de laquelle une analyse d'urines révéla une grosse quantité d'albumine. Elles présentaient d'autre part une forte hyperpolypeptidémie avec — dans l'un des cas tout au moins — une diminution du taux de l'urée, indice certain d'une insuffisance hépatique grave. Dans ces deux cas, il est permis de penser que le point de départ du processus morbide est une insuffisance hépatique : ce seraient là deux éclampsies hépatiques.

Dans quelle mesure en effet cette hyperpolypeptidémie pathologique des femmes enceintes est-elle la cause des

accidents éclamptiques ? Il n'est actuellement pas possible de le déterminer exactement. Pas plus que le professeur Laffont, d'Alger, ou le professeur Rivière, de Bordeaux, nous n'avons pu établir une relation directe entre l'hyperpolypeptidémie constatée chez certaines femmes et les troubles ou les accidents qu'elles présentèrent. Nous avons cependant constaté un fait : sous l'influence de la thérapeutique polypeptidolytique (venin de cobra) le taux des polypeptides a baissé en même temps que les phénomènes morbides s'atténuaient et disparaissaient. Ce n'est pas suffisant pour attribuer à l'hyperpolypeptidémie la responsabilité des accidents éclamptiques. Néanmoins, comme la crise éclamptique est, de l'avis unanime, l'aboutissement d'une intoxication, il est logique d'admettre que cette accumulation dans l'organisme de corps aussi toxiques que les polypeptides, si elle ne suffit pas à elle seule à déclencher la crise, y contribue pour une bonne part. Nous concluerons donc en disant que l'hyperpolypeptidémie, signe d'insuffisance hépatique est, sur certains terrains, une des causes déterminantes de l'éclampsie puerpérale.

A côté de cette valeur diagnostique : signe d'insuffisance hépatique et donc d'intoxication, l'hyperpolypeptidémie a un gros intérêt pronostique. Mais il faut bien avoir présentes à l'esprit, pour l'interpréter correctement, deux notions essentielles à notre avis.

Tout d'abord l'insuffisance hépatique qu'elle traduit est une insuffisance fonctionnelle et non pas organique. La meilleure preuve en est l'évolution favorable d'un grand nombre de cas. Mais même chez les éclamptiques ayant succombé pendant leur crise, on ne peut établir un rapport direct de cause à effet entre la mort et les lésions

hépatiques constatées à l'autopsie. La cellule hépatique ne fonctionne pas bien mais ne présente pas de lésions anatomiques définitives. L'importance pronostique de ce signe d'insuffisance hépatique grave est donc tout à fait différente suivant qu'on le constate chez une éclampsique au foie défaillant mais sain — au moins relativement, — ou chez un vieux cirrhotique par exemple à qui il ne reste plus que quelques îlots de cellules hépatiques.

Ensuite, il ne faut jamais faire de pronostic d'après un seul examen. Ce qui compte, ce n'est pas un résultat mais l'ensemble des résultats, non un point mais une courbe. C'est l'étude comparée des courbes de polypeptidémie et d'azotémie qui éclairera l'avenir de la malade. Telle femme peut avoir un jour une forte hyperpolypeptidémie avec une baisse importante du taux de l'urée sanguine qui, quelques jours plus tard, sous l'influence du traitement, présentera une débâcle uréique en rapport avec une baisse marquée des polypeptides. Ici le pronostic, sombre au début va s'éclairer au deuxième examen. Par contre si les courbes, au lieu de converger comme dans ce premier cas continuent à diverger de plus en plus malgré le traitement, c'est-à-dire si les polypeptides continuent à croître et l'urée à diminuer, le pronostic s'assombrit de plus en plus.

En résumé, l'hyperpolypeptidémie, surtout quand elle s'accompagne d'hypoazotémie, est un signe d'insuffisance hépatique grave. Constatée au cours de la grossesse, elle indique un état d'intoxication de l'organisme qui demande à être traité et suivi de près. L'observation des courbes de polypeptidémie et d'azotémie est d'un grand intérêt

pronostique, tant dans les cas de prééclampsie que dans ceux d'éclampsie confirmée.

Nous verrons dans la troisième partie l'utilité du venin de cobra dans la thérapeutique de ces syndrômes toxiques.

TROISIÈME PARTIE

LE VENIN DE COBRA

I. - GÉNÉRALITÉS.

Au sortir de la glande de l'animal, le venin de cobra est un liquide jaune d'or, limpide, qui, desséché dans le vide, forme des lamelles brillantes et jaunâtres. Ce venin desséché peut garder très longtemps sa toxicité. M. Dumas-tras a pu constater qu'un venin sec, conservé dans le laboratoire de Madame Phisalix depuis 1901 était aussi toxique, après redissolution dans l'eau, que du venin frais.

On recueille le venin à partir des cobras de différentes races de deux manières différentes. On peut faire l'élevage des cobras, en cage ou dans des fermes spéciales. On les fait alors mordre dans un récipient où tombe le venin que la contraction des muscles masticateurs chasse de la glande. On peut aussi recueillir le venin des cobras en liberté. Des expéditions de chasse capturent les cobras, leur tranchent la tête et prélèvent aussitôt les glandes à venin.

Le venin de cobra est un mélange de substances protéiques de nature indéterminée, de lipoïdes, de sels et d'eau. On y a mis en évidence des propriétés diverses dont les principales sont :

- une neurotoxine,
- une cytolysine,
- une hémolysine,
- une diastase protéolytique,
- une hémorragine.

La plus importante est la neurotoxine. C'est un poison de nature inconnue qui n'est pas un alcaloïde et qu'on n'est jamais parvenu à isoler. M. Dumatras, qui l'a tenté à plusieurs reprises, n'a jamais pu la séparer de son support de matières grasses et albuminoïdes. Tous ses essais de purification totale du venin de cobra pour obtenir la toxine ont abouti à la disparition de cette toxine dès qu'ils étaient poussés un peu trop loin.

En pratique, cependant, l'usage du venin de cobra brut n'est pas à recommander. Il y a, en effet, à côté de la neurotoxine, une hémorragine et une cytolyse qui pourraient donner des accidents. De plus, les albumines étrangères introduites dans l'organisme pourraient causer des chocs anaphylactiques. Enfin, il ne faut pas oublier que les glandes à venin du cobra peuvent être enflammées et que certains microbes peuvent y vivre — en particulier le bacille de la peste que le cobra peut gagner en dévorant des rats pesteux. Il est donc préférable d'employer, comme l'a fait M. Dumatras, un venin rigoureusement aseptique, ne contenant pas plus de 4 % environ d'albumines étrangères et débarrassé de ses hémorragines et cytolyse.

Ce venin, pour être utilisé avec sécurité, devait être titré. Or, la toxicité du venin est essentiellement variable. Par exemple le venin d'un cobra sauvage est plus toxique que celui d'un cobra captif. M. Dumatras proposa donc, en avril 1933, à la Société de Pathologie comparée, l'Unité Souris (U.S.) « quantité minima de toxine de cobra nécessaire et suffisante pour tuer une souris blanche de 25 gr. ».

De son côté, M. Koressios emploie le titrage pondéral. Il se sert d'ampoules contenant une solution de venin dans l'eau distillée au taux de 1/100, 1/50 et 1/10 de milli-

gramme. Ce mode de titrage prête aux critiques exprimées ci-dessus et visant la toxicité variable du venin. Aussi, au cours de ses expériences sur les effets vaso-moteurs du venin de cobra, a-t-il été amené à déterminer une unité physiologique qu'il définit ainsi : « La cinquième partie de la dose de venin de cobra capable d'abaisser la pression artérielle intra-carotidienne d'un lapin de 3 kgr. de 3 cm. de mercure ». Pratiquement et d'après M. Koressios : « une unité souris correspond à 1/100 ou à 1/50 de milligramme de venin de cobra selon la qualité du venin, — l'unité physiologique correspond environ à 1/100 de milligramme de venin ». C'est dire que l'unité souris et l'unité physiologique peuvent être confondues et qu'elles représentent de 1/100 à 1/50 de milligramme de venin.

Dans tous les cas où nous avons employé le venin de cobra, nous avons utilisé le titrage en U.S. Nous nous sommes servis de venin purifié, en injections sous-cutanées, en général à la face externe du bras. La peau était désinfectée à l'alcool dénaturé et nous n'avons pas observé de réactions locales notables.

II. - PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DU VENIN DE COBRA.

Nous laisserons de côté l'action du venin de cobra sur les éléments musculaires, sur le sang, sur le bulbe. Nous étudierons seulement les deux propriétés qui nous intéressent dans cet ouvrage :

l'action hypotensive,

l'action polypeptidolytique.

a) *Action hypotensive du venin de cobra.*

Les effets hypotenseurs du venin de cobra avaient été constatés par de nombreux auteurs, mais attribués

pour la plupart au choc anaphylactique dû à l'introduction dans l'organisme d'albumines étrangères. Les études de MM. Dumatras et Taquet, les expérimentations de M. Koressios, ne permettent plus de conserver cette opinion. En effet, la chute de tension qui accompagne le choc anaphylactique est passagère et dure au plus quelques heures. Le venin de cobra semble, au contraire, provoquer des baisses de tension durables, pouvant s'étendre à plusieurs semaines. Force est donc de conclure que l'action du venin de cobra n'est pas due à ses albumines, d'autant plus que l'emploi de venin purifié, c'est-à-dire débarrassé au maximum de ses albumines, a la même action hypotensive.

Le mécanisme de cette action paraît avoir été éclairé par les expériences de M. Koressios. Celui-ci, avec le Professeur Laignel-Lavastine et M^{lle} Wurmser, a expérimenté sur le lapin. Voici ses conclusions :

« Les graphiques de la courbe de pression artérielle du lapin, pratiqués en vue d'étudier le mécanisme de l'action physiologique du venin de cobra, montrent :

1°) Une action hypotensive des plus nettes consécutivement à l'injection au lapin de doses variant entre 1/100 et 1/50 de milligramme de venin par kilogramme d'animal.

2°) Cette action hypotensive persiste après parotomie double ou après injection de sulfate d'atropine.

3°) L'action hypertensive de l'adrénaline est diminuée après injection de venin de cobra.

4°) L'action hypotensive durable du venin de cobra semble être due à une action élective directe du venin de cobra sur les vaisseaux périphériques, indépendamment du vague. »

L'étude des effets hypotenseurs du venin de cobra chez l'homme appelle tout d'abord une remarque. Les doses usuelles sont beaucoup moindres. Au lieu de 1 à 2 U.S. par kilogramme comme pour le lapin, nous n'employons pas plus de 1 à 5 U.S. par injection.

Le venin de cobra, chez les sujets normaux, est sans influence sur la T.A. Parfois, on obtient une variation de 1 à 2 cm. de Hg., mais passagère et sans intérêt.

Par contre, chez les hypertendus — en particulier chez les hypertendus vasculaires — le venin de cobra a une action hypotensive nette et durable. A la dose de 1 à 5 U.S., l'action est très rapide : en moins de 20 minutes, la T.A. a baissé. Cette baisse est surtout marquée chez les hypertendus moyens et peut durer plusieurs semaines. Les grands hypertendus y sont moins sensibles. Enfin, les hypertendus cardiaques doivent être laissés en dehors du traitement. Si on veut l'essayer chez eux, il faut le faire très prudemment.

En présence de cette action presque élective sur les hypertendus moyens « chez lesquels le système régulateur sympathique et vagal fonctionne encore », le Docteur Poulain a pensé à appliquer cette thérapeutique au traitement de l'hypertension éclamptique et prééclamptique dont nous avons vu tout à l'heure le caractère essentiellement spasmodique. Les résultats que nous allons voir dans nos observations confirment tout à fait cette application des propriétés antispasmodiques du venin de cobra.

b) *Action polypeptidolytique du venin de cobra.*

Cette action a été mise en lumière par les auteurs qui ont employé le venin de cobra dans la thérapeutique du cancer.

L'examen du sang des cancéreux montrait — surtout pour les néoplasmes importants, inopérables — une forte augmentation de la polypeptidémie. Ce phénomène paraît être dû à la résorption des produits de la désagrégation cellulaire parfois fort intense dans les tissus néoplasiques. Chez ces malades, on essayait le venin de cobra uniquement en vue de calmer leurs souffrances. Or, dans certains cas, l'état général se transformait. Des individus cachectiques reprenaient du poids, des forces, de l'appétit. Ils donnaient l'impression — fausse — d'être guéris. Parallèlement à cette amélioration, on constatait une baisse de la polypeptidémie en rapport avec les injections de venin de cobra. Il semblait donc que le venin fût autre chose qu'un antialgique. Son action fut ainsi expliquée par Loeper et son école, par Koressios, par Dumatras : les polypeptides en excès dans le sang des cancéreux créaient un état d'intoxication permanente de l'organisme responsable de la cachexie. Le venin de cobra agirait donc comme antitoxique en détruisant les polypeptides et l'organisme ainsi libéré — au moins en partie — de cette cause d'affaiblissement, reprendrait une vie à peu près normale. Cette constatation presque fortuite entraîna des conséquences thérapeutiques. Le venin de cobra fut employé pour ses propriétés polypeptidolytiques dans les maladies médicales s'accompagnant d'hyperpolypeptidémie et, au premier rang, les insuffisances hépatiques graves. Ce sont les résultats obtenus dans ces cas, qui donnèrent au Professeur Poulain l'idée d'employer le venin de cobra dans les cas d'éclampsie ou de prééclampsie s'accompagnant d'hyperpolypeptidémie. La crise éclamptique pouvait être déterminée — pour une part tout au moins — par l'accumulation de ces corps toxiques dans l'organisme. En les détruisant par le venin de

cobra, on agirait ainsi sur la cause première de ces crises. Nous allons voir comment les essais thérapeutiques ont confirmé cette hypothèse.

L'action du venin de cobra dans la thérapeutique de l'éclampsie et de la prééclampsie serait donc double : antitoxique et antispasmodique. Mais, dans la mesure où l'intoxication polypeptidique est une cause de spasme, on peut dire, en simplifiant et sans préjudice de son action antitoxique pure, que le venin de cobra est hypotenseur à double titre :

1°) C'est un agent direct d'hypotension par son action antispasmodique qui porte sur le terrain même où se produit le spasme : les terminaisons nerveuses vasculaires.

2°) C'est un agent indirect d'hypotension parce qu'il s'attaque aux polypeptides et que, en les détruisant, il supprime une des causes de l'hypertension : l'irritation des centres nerveux par ces produits toxiques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Observation du D^r POULAIN (Maternité d'Amiens)

M^{me} G..., 35 ans, primipare, enceinte de 7 mois et demi. Entre le 24 décembre 1936, à 8 heures du matin. En travail. Crise convulsive à l'arrivée. Grossesse normale. Pas d'albuminurie. On n'a pas pris sa T.A. Cette nuit, en se levant, première crise, suivie de quatre autres. Coma. N'a pas uriné depuis la veille.

A l'examen : femme dans le coma. Pas d'œdèmes. T. A. : 25-10 au Pachon. Un sondage ramène des urines troubles, peu abondantes qui, chauffées, montrent une telle quantité d'albumine qu'elles semblent se prendre en masse.

Prise de sang : urée 0 gr. 71. Polypeptides : 0 gr. 013.

On lui fait aussitôt 5 U.S. de venin de cobra purifié par voie sous-cutanée. On assiste alors à une recrudescence des symptômes. Ce phénomène nous a paru à peu près constant : la première injection est suivie pendant une heure environ de manifestations plus violentes. Trois quarts d'heure après l'injection, les crises ont cessé. La T.A. est de 16-9. A 8 heures du soir, elle accouche d'un enfant mort par décollement prématuré du placenta : on trouve en effet un hématome rétro-placentaire de 350 gr. Cette malade est sortie de son coma la nuit qui a suivi son arrivée. Elle a uriné normalement le lendemain.

12 jours après son accouchement, quand elle sort de l'hôpital elle ne présente plus aucune trace d'albumine.

Discussion.

Dans cette observation il semble que la cause de la crise et de l'albuminurie a bien été un spasme vasculaire. La polypeptidémie normale met le foie hors de cause. L'albuminurie et le chiffre élevé de l'urée sanguine montrent l'atteinte rénale. Cette hypérazotémie est bien là une hypérazotémie de rétention.

Le venin de cobra en supprimant le spasme a fait baisser la tension et cesser les crises. La disparition de l'albuminurie en quelques jours semble bien confirmer que c'était là une albuminurie « vasculaire » due au spasme.

Il est à noter que dans ce cas le venin de cobra fut la seule thérapeutique employée.

OBSERVATION II

Observation du D^r POULAIN (Maternité d'Amiens)

Madame P..., 31 ans, secundipare, enceinte de 7 mois environ, vient consulter à la Maternité pour troubles caractérisés par de la céphalée, des fourmillements, des sensations de crampes et d'engourdissement dans les membres, des troubles visuels. Elle aurait été soignée chez elle pour une hypertension s'élevant à 26. Un régime sévère, des purgatifs, n'auraient pas réussi à faire baisser cette tension. Ses urines n'auraient jamais présenté d'albumine.

Sa première grossesse a été normale.

A l'examen, cette femme chez qui on découvre par

ailleurs une présentation de l'épaule, est tout à fait lucide. Elle ne se plaint de rien pour le moment car les troubles qu'elle accuse ne sont pas continuels, mais surviennent par crises. — Pas d'œdèmes. — Ni sucre ni albumine dans les urines. T. A. : 19-6 au Pachon.

Sang : urée 0 g. 10. - Polypeptides : 0 g. 014.

Il semble donc bien que les troubles dont se plaint cette femme soient dus uniquement à son hypertension. Elle entre dans le service où on commence le traitement par le venin de cobra. Aucune autre thérapeutique n'est utilisée. Le régime de la malade, très sévère jusqu'alors, est ramené à la normale : elle mange comme tout le monde.

Voici les résultats obtenus :

Le 12-2-38 : sa tension est de	19-6
5 U. S. Après 20'	16-7
Le 16-2-38 : sa tension est de	15 1/2-6
5 U. S. Après 20'	12 1/2-7
Le 23-2-38 : tension	16 1/2-5
5 U. S. Après 20'	12-6
Le 26-2-38 : T. A. : 13 1/2 6 1/2, on ne fait pas d'injection.	
Le 9 mars : T. A.	15-9
5 U. S. Après 20'	13 1/2-6

Du 9 mars au 30 mars, la T. A. vérifiée deux fois par semaine se maintient normale.

Le 30 mars : T. A.	20-8
5 U. S. Après 20'	16-8

Le 2 avril : T. A. 13 1/2-6
on ne fait pas de venin de cobra. La malade reste en
observation. Sa tension est normale.

Elle accouche le 12 avril d'un enfant vivant et bien
portant sans que la T. A. soit remontée.

Discussion.

Dans cette observation, nous avons affaire à une
hypertension vasculaire typique. Le caractère des troubles
survenant par crises, l'absence de toute autre cause
d'hypertension en montrant l'origine nerveuse : il s'agit
d'un spasme vasculaire ou plus exactement de crises
paroxystiques survenant sur un fond spasmodique.

L'action du venin de cobra est nette. Chaque injection
provoque une baisse de la T. A. qui, fait remarquable,
tend à devenir de plus en plus durable. Nous avons pu
nous dispenser de toute injection du 9 au 30 mars. Sa
tension s'est maintenue normale depuis le 2 avril jusqu'à
son accouchement et elle n'a plus reçu de nouvelle injec-
tion de venin de cobra.

A noter que le venin de cobra fut la seule thérapeutique
instituée et qu'il a fait disparaître toutes les manifesta-
tions pathologiques.

OBSERVATION III

Observation du D^r POULAIN (Maternité d'Amiens)

Madame H..., 33 ans, IVpare, enceinte de 7 mois,
entre dans le service le 20 février 1936. — Crise d'éclamp-
sie. Coma.

Après sa guérison la malade nous apprendra que sa grossesse fut tout à fait normale. Elle ne présenta jamais d'albumine dans ses urines, mais on ne lui a jamais recherché sa tension artérielle. Quelques jours avant son entrée dans le service, elle a ressenti des troubles caractérisés par quelques maux de tête, vertiges, troubles oculaires, fourmillements dans les membres. Elle ne se souvient pas du début de sa crise.

A son entrée elle est dans le coma. Elle a fait plusieurs crises convulsives. T. A. : 23-12. Pas d'œdème. Forte quantité d'albumine dans les urines prélevées par sondage.

Sang : urée 0 g. 055 par litre. - Polypeptides : 0 g. 066.

Traitement : A son entrée 5 U.S. de venin de cobra sous la peau. La T. A. baisse à 16-9 en une demi-heure. Malgré cela, deux nouvelles crises qui seront d'ailleurs les dernières (recrudescence normale). A la fin de la journée coma persistant. La T. A. s'est abaissée à 14-8, 5 U.S. sous la peau. Au matin, la T. A. s'est maintenue aux chiffres précédents et cependant le coma persiste - 5 U.S. A partir de ce moment, la malade sort peu à peu du coma. Elle accouche 15 jours plus tard d'un enfant vivant qui mourut dans les heures qui suivirent sa naissance.

Le 22 février une nouvelle prise de sang faite alors que la malade allait déjà mieux, a montré : urée 0 g. 113 - polypeptides : 0 g. 043.

Discussion.

Dans cette observation, plusieurs faits intéressants.

Tout d'abord, hypertension très marquée et action hypotensive du venin de cobra.

Puis, recrudescence immédiate des symptômes après la première injection de venin de cobra, ne se reproduisant pas après les autres injections.

Enfin, le fait caractéristique est la dissociation entre le taux élevé des polypeptides : 66 mgrs par litre de sérum et le taux très bas de l'urée : 5 cgr par litre. C'est comme nous l'avons vu le signe certain d'une insuffisance hépatique grave. Le venin de cobra a provoqué une baisse de la polypeptidémie et parallèlement une augmentation du taux de l'urée. Il semble donc avoir eu une action certaine sur la fonction protéolytique du foie, car si on peut dire qu'il a détruit une partie des polypeptides en excès, l'amélioration progressive des symptômes marque la reprise, dans les jours qui suivirent, du fonctionnement normal du foie.

A noter que cette malade présentait une forte diminution du taux de l'urée. On fait plus facilement un dosage d'urée qu'un dosage des polypeptides ; aussi la constatation de ce signe chez une femme enceinte doit entraîner immédiatement la recherche du taux des polypeptides.

De plus nous n'avons noté chez cette femme qui, en plein coma, a reçu 15 U.S. en tout de venin de cobra, aucun symptôme morbide, ni local, ni général.

OBSERVATION IV

Observation du D^r POULAIN (*Gaz.-Méd.-Pic.* Juin 37)

Madame X..., primipare de 26 ans, au neuvième mois. Pas d'albuminurie au cours de sa grossesse. La dernière analyse, négative comme les autres, remontait à 10 jours. T. A. jamais prise.

Le 15 janvier 1936 dans la soirée, apparition brutale d'une crise d'éclampsie. Quand le docteur Poulain voit la malade elle est dans le coma. Son médecin traitant lui a fait une saignée de 600 gr. Les urines prélevées par sondage montrent une énorme quantité d'albumine.

La T. A. prise après la saignée est de 23-10.

On envoie au laboratoire une prise de sang qui revendra deux jours plus tard avec les chiffres suivants : urée : 0 g. 35 - polypeptides : 0 g. 043.

On institue comme traitement :

1°) injection de 250 cc. de sérum glucosé et 10 unités d'insuline ;

2°) une demi-heure après 5 U. S. de venin de cobra.

Le lendemain, matin et soir, 5 U. S. de venin de cobra bien qu'il n'y ait plus eu de nouvelles crises, mais à cause du coma persistant.

Vers le soir, la malade sort de son coma et dans la nuit du 16 au 17 elle accoucha, aidée par un forceps, d'un enfant vivant et bien constitué, pesant 3 kgs 250. Le placenta était normal.

Il n'a malheureusement pas été possible de faire le dosage des polypeptides après les injections de venin de cobra, la malade se refusant à tout nouvel examen.

Discussion.

Nous n'avons pas ici de preuve de l'action hypotensive du venin de cobra : la T. A. n'a pas été reprise. Il est cependant légitime de penser que, là comme ailleurs, cette action s'est exercée et est à la base de la disparition des crises convulsives.

Cette observation n'a également qu'une valeur relative

en ce qui concerne l'hyperpolypeptidémie, la preuve par le laboratoire n'ayant pu être faite de l'action polypeptidolytique du venin de cobra. Néanmoins, le coma a peu à peu cédé à la thérapeutique. On peut penser que ce coma avait pour cause, au moins partielle, l'hyperpolypeptidémie : les polypeptides en excès se comportant comme de véritables toxiques. Le venin de cobra aurait donc eu, ici aussi, son action polypeptidolytique habituelle.

De plus, dans ce cas, d'autres thérapeutiques ont été mises en œuvre. A cette époque, nous étions au début de nos essais thérapeutiques du venin de cobra dans l'éclampsie et, n'ayant pu encore prouver son action décisive, il nous semblait prudent de mener parallèlement la thérapeutique classique : la saignée. Mais bien qu'assez importante, elle avait laissé derrière elle une tension de 23-10. A côté de la saignée, nous avons utilisé l'association glucose-insuline, comptant sur l'aide qu'elle semble bien apporter dans certains cas à la fonction antitoxique du foie. Cette thérapeutique n'a pas, nous le savons, la faveur des Américains. En effet, Mac Connell affirme que la toxine éclamptique stimule la production d'insuline, et que les convulsions sont précipitées au moins en partie par l'apparition soudaine dans le courant sanguin d'un excès d'insuline.

Titus, de son côté, pense que les convulsions éclamptiques sont une réaction ou une manifestation hypoglycémique et rejette par conséquent l'emploi de l'insuline, avec ou sans glucose.

Cette thérapeutique ne nous semble pas, quoi qu'on en puisse penser, avoir été autre chose qu'un adjuvant.

Le rôle primordial, dans cet ensemble thérapeutique, a été tenu, à notre avis, par le venin de cobra.

OBSERVATION V

Observation du D^r POULAIN (Maternité d'Amiens)

Madame G... Léontine, 27 ans, IV^{pare}, enceinte de 7 mois et demi, entre dans le service le 4 février 1936 en pleine crise éclamptique.

Depuis quelque temps elle avait des étourdissements, des maux de tête et de l'œdème des jambes. Son médecin avait trouvé de l'albumine et avait prescrit un régime, mais n'avait pas recherché la T. A.

Dans la nuit du 3 février, crise d'éclampsie.

Son médecin lui fait une petite saignée et l'envoie à l'hôpital.

Le 4 février 1936 :

A son entrée, coma. Température 38°4 T.A. 19-9. Albumine 4 g. 5 par litre.

On pratique une injection de 20 unités d'insuline et 250 cc. de sérum glucosé et une injection de 5 U.S. de venin de cobra. La tension tombe à 13-7. On lui fait une prise de sang qui montre : urée : 0 g. 437, polypeptides : 0 g. 052. Les crises persistent pendant l'après-midi. Une saignée de 700 gr. est pratiquée.

Le soir : température : 39°4 - T. A. : 17-8.

Traitement : 20 unités d'insuline et 250 cc. de sérum glucosé. 5 U.S. de venin de cobra qui fait tomber la T. A. à 14-7.

Dans la nuit : agitation. Somnifène sans résultat appréciable.

Le 5 février :

Température 37°2. Soir 36°5. Coma. Pas de nouvelle crise mais grande agitation. On fait 250 cc. sérum glucosé et 20 unités d'insuline. 5 U. S. de venin de cobra. Chloral et somnifène.

Le 6 février :

Les crises ne se sont pas reproduites. La malade recouvre peu à peu sa connaissance.

Le 7 février :

Après 18 heures de travail, elle accouche d'un enfant mort pesant 1 kg. 850 avec un placenta de 410 gr. A ce moment elle a :

Température	36°9
Albumine	0 g. 70 par litre
Tension	14-7

Une prise de sang montre, le 8 février : urée : 0 g. 50,
— polypeptides : 0 g. 030.

La malade sort 10 jours après, avec des traces d'albumine et une tension de 13,5-7.

Discussion.

Dans ce cas également, plusieurs thérapeutiques ont été employées. Les mêmes réserves sont à faire pour l'association sérum-glucose-insuline. La saignée de 700 gr. n'a pas

empêché la tension artérielle de chiffrer 17 quelques heures après. Les calmants (somnifène et chloral) n'ont eu aucune action appréciable. Ils furent, il est vrai, utilisés à faible dose. Les résultats obtenus semblent donc pouvoir être légitimement attribués au venin de cobra.

DISCUSSION GÉNÉRALE DE LA MÉTHODE

L'objection primordiale faite à cette méthode est celle qui lui reproche d'introduire une nouvelle substance toxique dans un organisme déjà intoxiqué. Ce reproche n'est guère valable étant donné les doses infimes de venin. La dose mortelle est d'environ 15 mgr. pour un adulte normal. Or, nous avons utilisé le venin de cobra à la dose de 5 U.S., correspondant environ à 5/100 ou 5/50 de milligrammes. Nous n'avons jamais observé d'accidents. Nous considérons, pour notre part, comme trop faibles pour avoir une action utile et surtout une action rapide, les doses fractionnées qui pourraient être préconisées.

Nous avons utilisé uniquement la voie sous-cutanée. Il est possible d'employer la voie intra-musculaire. M. Lumière, à Lyon, s'est servi de la voie intra-veineuse dans la thérapeutique des algies cancéreuses. Deux faits ont été observés au cours de ces essais : d'abord l'insuccès de la méthode, ensuite l'innocuité de cette voie d'administration. M. Lumière a injecté ainsi jusqu'à 200 et 300 U.S., sans noter de troubles. M. Dumatras a fait observer que pour agir contre l'hyperpolypeptidémie, il semblait tout à fait

indiqué d'introduire directement dans le sang circulant le venin, qui agirait ainsi beaucoup plus rapidement. Nous n'avons, jusqu'ici, jamais essayé. Des doses infimes injectées par voie intra-dermique semblent avoir une action au moins aussi nette que les injections sous-cutanées. Nous n'avons pas non plus essayé cette voie.

Nous avons, en général, observé, dans l'heure qui suit l'injection de venin de cobra, une recrudescence des crises convulsives. C'est un fait analogue à celui qui se produit quand on utilise le venin de cobra pour calmer les algies des cancéreux : il y a tout d'abord un accroissement des souffrances qui ne se calment que secondairement. Ce phénomène n'a jamais eu, dans les cas que nous avons traités, de conséquences graves. Il ne se produit d'ailleurs pas à la seconde injection.

CONCLUSIONS

Il n'y a pas une éclampsie, mais des éclampsies puerpérales. Il en est qui manifestement relèvent d'une insuffisance rénale et doivent être traitées comme telles. L'albuminurie en est la manifestation caractéristique. Dans la majorité des cas d'autres causes jouent ou s'ajoutent à celles-là : on y trouve comme signe constant l'hypertension artérielle et parfois l'hyperpolypeptidémie.

L'hypertension artérielle est le signe majeur de l'intoxication gravidique. Sa recherche est aussi essentielle que celle de l'albuminurie.

L'hyperpolypeptidémie mérite d'être recherchée chez les femmes présentant des signes d'intoxication gravidique et en particulier de l'hypertension. Elle semble être un signe d'insuffisance hépatique grave, surtout quand elle s'accompagne d'une diminution du taux de l'urée sanguine et peut être une des causes déterminantes de l'éclampsie puerpérale.

Ces deux phénomènes pathologiques semblent bénéficier de la même thérapeutique : le venin de cobra. Il agit comme hypotenseur par ses propriétés antispasmodiques et comme antitoxique par ses propriétés polypeptidolytiques. Son emploi, aux doses utilisées dans la pratique courante, nous a donné, dans cinq cas, de bons résultats sans incident.

Vu : *Le Doyen.*

Pour le Doyen :

l'Assesseur : BAUDOIN.

Vu : *Le Président de la Thèse :*

LÉVY-SOLAL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- D^r JEAN POULAIN. — Éclampsie gravidique et polypeptides. (*Gazette Médicale de Picardie*, mars 1937.)
- D^r JEAN POULAIN. — Un cas d'éclampsie puerpérale traité par le venin de cobra. (*Gazette Médicale de Picardie*, juin 1937.)
- M. DUMATRAS. — A propos du traitement des crises éclamptiques par le venin de cobra. (*Gaz. Médic. Picardie*, juin 1937.)
- G. BENEDETTI. — La polypeptidémie dans divers états morbides. (*Presse Médicale*, 21 avril 1937.)
- YVES PELLETEUR. — Contribution à l'étude des polypeptides. (Thèse, Paris 1936.)
- GUY BOËNNEC. — Contribution à l'étude de la pathogénie et du traitement de l'éclampsie. — Emploi du sérum glucosé hypertonique intra-veineux. (Thèse, Paris 1938.)
- FAURÉ CHARLES. — Contribution à l'étude du traitement de l'éclampsie. (Thèse, Strasbourg 1934.)
- LEIBA RACHSTEIN. — Contribution à l'étude des prodromes de l'éclampsie convulsive de la gestation et de la puerpéralité. (Thèse, Paris 1933.)
- ANDRÉ WOLFF. — Contribution à l'étude du traitement de l'éclampsie puerpérale. (Thèse, Paris 1936.)
- JEAN BILLIOTTET. — Contribution à l'étude de quelques applications thérapeutiques du venin de cobra. (Thèse, Paris 1937.)
- N. T. KORESSIOS. — Le venin de cobra. Son action physiologique. Ses applications thérapeutiques.
- N. T. KORESSIOS. — Les modifications du taux de l'urée sanguine et de l'azote polypeptidique au cours du traitement par le venin de cobra. (*Pratique Médicale Française*, décembre 1935.)
- P. DUVAL et J.-CH. ROUX. — Les polypeptides et les maladies à hyperpolypeptidémie dans la pathologie chirurgicale. (*Journal Médical Français*, janvier 1938.)
- R. GOIFFON. — Dosage des polypeptides en pratique médicale. (*Id.*)
- NOËL FIESSINGER. — La polypeptidémie en pathologie hépatique. (*Id.*)
- R. DUMATRAS et TAQUET. — Quelques considérations sur le venin de cobra. (*Revue Médicale de Nancy*, 1^{er} janvier 1936.)
- TAQUET. — La cobrathérapie. (*Le Centre Médical*, février 1936.)
- » — Le venin de cobra et son usage thérapeutique. (*Strasbourg Médical*, 15 février 1936.)
- ESTIENNY LASSERRE VALDIGUË. — Azotémie, polypeptidémie et chloremie puerpérale. (*Presse Médicale*, 16 juin 1934.)

- LÆPER. — Leçons de pathologie digestive, 5^e série. (Masson, 1922.)
- LÆPER et TONNEL. — L'augmentation paradoxale de l'albumine des cancéreux. (*Biologie*, 10 juillet 1921.)
- LÆPER, THINJ et TONNEL. — Le coefficient azotémique des cancéreux. (*Progrès Médical*, 10 avril 1928.)
- BINET et BURSTEN. — Action du poumon sur les polypeptides. (*C. R. Société de Biologie*, 6 juillet 1935.)
- LE LORIER. — T. A. au cours de l'éclampsie. (*Gynéc. et Obstétrique*, mai 1935.)
- » — L'hypertension d'alarme. (*Gynéc. et Obst.*, 1935.)
- » — Petites hypertensions d'alarme dans la toxémie gravidique convulsivante (éclampsisme). (*Presse Médicale*, 6 janvier 1923.)
- COUVELAIRE et MAYER. — Pression moyenne. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3 avril 1931.)
- COUVELAIRE. — A propos de deux cas de rétinite gravidique. (*Gynéc. et Obstétrique*, 1920 - T. II, n° 5.)
- P. CRISTOL. E. JEANBRAU, P. MONNIER. — La polypeptidémie en pathologie rénale. (*Journal Médical Français*, janvier 1938.)
- M. SALOMON FURHMAN. — Contribution à l'étude de la pression artérielle moyenne en particulier chez les brightiques œdémateux et les éclamptiques. (Thèse, Paris 1932.)
- M. R. SUZOR. — Deux observations d'éclampsie convulsive. Deux traitements par les injections intra-veineuses de sérum glucosé hypertonique. (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de Gynécologie*. (Mars 1936.)
- MM. LAFFONT, HOIREL et LARRIBÈRE. — Quelques observations d'éclampsie traitée par le somnifène.
- M. POLONOWSKI et J. DRIESSENS. — L'hyperpolypeptidémie, aspect nouveau de l'intoxication azotée. (*Echo Médical du Nord*, janvier 1937.)
- MM. LÉVY-SOLAL et DE PARIENTE. — Rôle du terrain dans l'éclampsie puerpérale. (*Presse Médicale*, juin 1933.)
- MM. ARTHUR VERNES et KORESSIOS. — Sur une action hypotensive du venin de cobra. (*Bulletin Médical*, 20 janvier 1934.)
- M. DUMATRAS. — La question du venin de cobra. Mise au point. (*Courrier Médical*, 26 mai 1935.)
- M. DUMATRAS. — Essais biologiques au sujet du venin de cobra. (*Revue de Patho. comparée*, avril 1933.)
- J. GAUTRELET et HALPERN. — Etude expérimentale de l'action du venin de cobra sur la circulation. (*C^{te} Rendu des séances de la Société de Biologie*, n° 9, 1934.)
- ESTIENNY et JALIBERT. — Polypeptidémie et grossesse. (*Pratique Médicale Française*, mars 1938.)

